

УДК [616.36-002.12:578.891]-06

Риск прогрессирования и причины летального исхода при хроническом вирусном микст-гепатите

К.И. Есмембетов, Д.Т. Абдурахманов, А.В. Одинцов, Н.А. Мухин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, кафедра терапии и профзаболеваний медико-профилактического факультета

Risk of progression and the cause of mortality at chronic viral mixed-hepatitis

K.I. Yesmembetov, D.T. Abdurakhmanov, A.V. Odintsov, N.A. Mukhin

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, chair of internal diseases and occupational medicine, faculty of preventive medicine

Цель исследования. Оценить риск развития и выявить прогностические факторы декомпенсации, формирования *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) и печеночно-связанной смертности у больных хроническим вирусным микст-гепатитом.

Материал и методы. В исследование включены 82 пациента с гепатитом D, 56 – с гепатитом B+C и 20 – с гепатитом B+C+D, наблюдавшихся в период с 01.2002 г. по 12.2011 г.

Результаты. За период наблюдения развитие декомпенсации отмечено у 45,1; 8,9 и 62,5% больных с компенсированным циррозом печени из групп D, BC и BCD соответственно. Пятилетний риск декомпенсации составлял 62, 27 и 60%. У 5,7% пациентов развилась ГЦК, прогностическим фактором было повышение содержания α -фетопротеина.

Aim of investigation. To estimate risk of development of liver function decompensation, *hepatocellular carcinoma* (HCC) development and prognostic factors of liver-related mortality in patients with chronic viral mixed-hepatitis.

Material and methods. 82 patients with hepatitis D, 56 – with hepatitis B+C and 20 – with hepatitis B+C+D, followed-up from Jan 2002 to Dec 2011, were included in the study.

Results. During follow-up, decompensation occurred in 45.1, 8.9 and 62.5% of patients with compensated liver cirrhosis in groups D, BC and BCD, respectively. The 5-year risk of decompensation was 62%, 27% and 60%. HCC developed in 5.7% of patients, high AFP being the only predictor of HCC. The 5-year risk of HCC was 3.8%, 3.5% and 0%, respectively.

Есмембетов Кахарман Избасарович — аспирант кафедры терапии и профзаболеваний медико-профилактического факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Контактная информация: kyesmembetov@gmail.com; 119992, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ № 3 ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ

Yesmembetov Kakharman I. — PhD fellow of chair of internal diseases and occupational medicine, faculty of preventive medicine, Sechenov First Moscow state medical university, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: kyesmembetov@gmail.com; 119992, Moscow, Rossolimo street, 11, bld 5. Tareyev Clinic of nephrology, internal diseases and occupational medicine, UCH N 3 Sechenov First Moscow state medical university, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Абдурахманов Джамал Тинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профзаболеваний медико-профилактического факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Контактная информация: abdjamal@mail.ru; 119992, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ № 3 ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ

Abdurakhmanov Dzhamal T. — MD, PhD, professor of chair of internal diseases and occupational medicine, faculty of preventive medicine, Sechenov First Moscow state medical university, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: abdjamal@mail.ru; 119992, Moscow, Rossolimo street, 11, bld 5. Tareyev Clinic of nephrology, internal diseases and occupational medicine, UCH N 3 Sechenov First Moscow state medical university, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Пятилетний риск развития ГЦК в группах составил 3,8, 3,5 и 0%, умерли 17,1, 1,8 и 20% больных соответственно, пятилетняя выживаемость составила 90, 97 и 82%.

Выводы. У больных хроническим вирусным микст-гепатитом декомпенсация с развитием печеночной недостаточности, а не развитие ГЦК, в большинстве случаев определяет прогноз и является основной причиной печеночно-связанной смертности.

Ключевые слова: микст-гепатит, сочетанный гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, декомпенсация, гепатит В, гепатит С, гепатит дельта.

17.1%, 1.8% and 20% of patients died in groups D, BC and BCD, respectively, 5-year survival rate was 90%, 97% and 82%.

Conclusions. In patients with chronic viral mixed hepatitis it is decompensation with liver failure development that determines prognosis and is principal cause of liver-related mortality in the most cases, not HCC development.

Key words: mixed-hepatitis, combined hepatitis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, decompensation, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis delta.

В мире насчитывается более 500 млн лиц, инфицированных вирусами гепатитов В, С и дельта. У части этих больных отмечается микст-инфекция ввиду общих путей передачи. По разным данным, из более чем 350 млн больных хроническим гепатитом В у 7–15 и 5% одновременно обнаруживаются маркёры HCV- и HDV-инфекции соответственно [4, 11]. Хронический вирусный микст-гепатит отличается более тяжёлым течением и прогнозом с частым исходом в цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [2, 4]. Несмотря на большое число исследований, многие вопросы, связанные с вирусными микст-гепатитами, в первую очередь естественное течение и прогноз, особенно в условиях российской популяции, остаются недостаточно изученными.

Целью исследования были сравнительная клиническая характеристика различных форм хронического вирусного микст-гепатита, оценка риска развития и выявление прогностических факторов декомпенсации, формирования ГЦК и печеночно-связанной смертности.

Материал и методы исследования

В исследование были включены больные, наблюдавшиеся в клинике нефрологии, терапии и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ПМГМУ им. И.М. Сеченова в период с января 2002 г. по декабрь 2011 г. Критерием включения было наличие в сыворотке крови маркёров гепатита С (анти-HCV и РНК HCV) и/или дельта (анти-D и РНК HDV) у HBsAg (+) пациентов.

В соответствии с профилем вирусных маркёров больные были разделены на следующие группы:

- группа D — с HDV-инфекцией;
- группа BC — с маркёрами HBV- и HCV-инфекции;
- группа BCD — с маркёрами HBV-, HCV- и HDV-инфекции.

У всех пациентов проведены: детальное изучение анамнеза, физическое обследование, кли-

нические исследования крови и мочи, биохимический анализ — аспартатаминотрансфераза (АсАТ), аланинаминотрансфераза (АлАТ), γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий белок с электрофорезом белков, билирубин, холинэстераза, креатинин, азот мочевины, иммунологическое исследование — иммуноглобулины, α -фетопротеин, антинуклеарные антитела, криоглобулины, С-реактивный белок (СРБ), исследование показателей коагулограммы — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), МНО. Маркёры HBV, HCV и HDV в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, ДНК HBV, РНК HCV и РНК HDV — методом полимеразной цепной реакции. У всех больных выполнены ультразвуковое исследование брюшной полости (при необходимости — мультиспиральная компьютерная томография или магнитно-резонансная томография с контрастным усилением), эзофагогастродуоденоскопия по показаниям. У 45 (28,5%) больных оценивалась степень фиброза печени методом биопсии и эластометрии (Fibroscan, Echosens, Paris, France). Диагноз цирроза устанавливали на основании биопсии печени/эластометрии и/или клинико-лабораторных методов исследования.

Статистические расчеты проводили с помощью пакета SPSS v.17 (IBM Corporation, New York, USA). Достоверность различий оценивали с помощью Н-теста Краскела—Уоллиса для независимых выборок в случае ненормального распределения последних. Для количественных признаков при нормальном распределении достоверность различий определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (onewayANOVA). Статистическую значимость различий качественных признаков в сравниваемых группах оценивали при помощи критерия χ^2 , учитывались значения $p \leq 0,05$. При величинах p в пределах от 0,05 до 0,15 результат рассматривали как тенденцию к различию.

Для определения влияния отдельных факторов на прогноз заболевания и выживаемость применял-

Таблица 1

Общая характеристика больных

Показатель	Группа D	Группа BC	Группа BCD	p по ANOVA
Возраст, лет	40,7±13,8	42,4±15,4	33±9,4	0,039
Количество мужчин, %	50,0	57,1	90,0	0,005
Индекс массы тела	24,4±3,9	25,2±4,6	24,4±3,1	0,831

ся многофакторный логистический регрессионный анализ. При оценке уравнений регрессии использовался метод обратного пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Риск развития декомпенсации, ГЦК и печеночно-связанной смертности оценивались с помощью теста по Каплану–Мейеру.

Результаты исследования

Эпидемиологический анализ

С января 2002 г. по декабрь 2011 г. в клинике наблюдалось 495 HBsAg (+) пациентов. Маркёры HDV-, HCV-инфекции и всех трех вирусов гепатита были выявлены у 82 (16,6%), 56 (11,3%) и 20 (4%) обследованных соответственно. Обращает внимание статистически достоверный более молодой возраст больных и значительное преобладание мужчин ($p=0,005$) в группе BCD ($p=0,039$) – табл. 1.

Изучение факторов риска инфицирования показало значительную распространенность внутривенной наркомании у больных в группах BC и BCD, в последней она была преобладающей (рис. 1). У 12 (7,6%) пациентов установить факторы риска инфицирования не удалось.

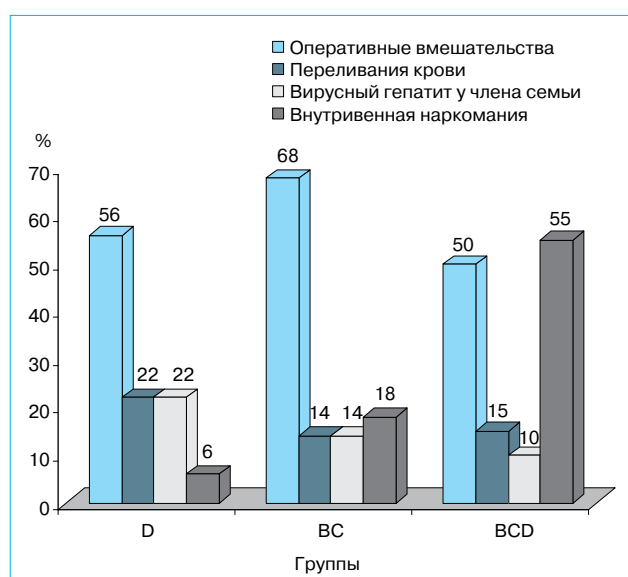


Рис. 1. Распределение факторов риска инфицирования при различных формах вирусного микст-гепатита

Клинический анализ

По основным биохимическим и иммунологическим показателям более высокая активность печеночного процесса установлена у больных групп D и BCD (табл. 2).

Наличие маркёров HDV-инфекции также ассоциировалось с более выраженным фиброзом (рис. 2), у 67 и 40% больных из групп D и BCD отмечалась стадия цирроза. Обращает внимание наличие ЦП у значительной части больных в группе BCD несмотря на достоверно более молодой возраст пациентов по сравнению с остальными группами.

Декомпенсация ЦП

В группе D у 37 (45,1%) больных (средний возраст 45,1 года, мужчин 43,2%) с компенсированным ЦП в период наблюдения было отмечено развитие декомпенсации печеночного процесса. Развитие декомпенсации в группе BC обнаружено у 5 (8,9%) больных, средний возраст 50,4 года, мужчин было 80%. В группе BCD таких больных было 5 (62,5%), средний возраст 38,6 года, мужчин 80%.

Средний промежуток времени между диагностированием ЦП и развитием первого эпизода декомпенсации по группам составлял соответственно 3,7±2,7; 5,3±3,5 и 4,3±3,0 года.

Во всех группах первым проявлением декомпенсации печеночной функции оказался асцит (74,5%), реже – желтуха (10,6%), кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (8,5%) и печеночная энцефалопатия (6,4%). Среди прогностических факторов развития декомпенсации при многофакторном регрессионном анализе выявлены: гипоальбуминемия и повышение уровня IgG (для группы D), только гипоальбуминемия (для группы BC) и гипопротромбинемия и повышение уровня IgG (для группы BCD) – табл. 3.

Анализ риска декомпенсации в зависимости от формы микст-гепатита показал, что 5-летний риск у больных групп D, BC и BCD составлял 62, 27 и 60% соответственно (рис. 3).

Развитие ГЦК

В группе D ГЦК сформировалась у 8 (9,8%) больных (средний возраст 50,8 года, мужчин 50%). Средняя длительность заболевания на момент ее диагностирования составила 28±9,7 года. По данным многофакторного регрессионного

Таблица 2

Данные лабораторных исследований

Показатель	Группа			p по ANOVA
	D	BC	BCD	
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	97,7 (29; 390)	214 (57; 343)	160 (44; 266)	<0,000
АлАТ, ЕД/л	78 (22; 558)	47 (8; 405)	91,5 (28; 686)	<0,000
АсАТ, ЕД/л	80,5 (25; 481)	37 (8; 160)	75 (22; 273)	<0,000
Альбумин, г/л	38 (21; 53)	43 (19; 51)	45 (29; 52)	<0,000
γ -глобулины, г/л	20,9 (5,1; 35,7)	13,8 (3,6; 35,2)	18 (9,7; 41,1)	<0,000
Билирубин общий, мкмоль/л	21 (0; 526)	11 (1,7; 147)	18,9 (1,7; 71,8)	<0,000
ГГТП, ЕД/л	61 (11; 352)	28,5 (11; 457)	50 (13; 231)	0,097
Холинэстераза, ЕД/л	4531 (834; 20609)	7758 (1056; 23966)	6781 (1539; 11598)	<0,000
ПТИ, %	84 (58; 107)	98 (54; 116)	89 (66; 99)	<0,000
α -фетопроtein, нг/мл	5,2 (0; 216)	1,8 (0; 6,4)	3,6 (0,2; 22,1)	<0,000
IgG, мг/дл	2355 (900; 4500)	1730 (350; 5600)	2000 (830; 6120)	<0,000

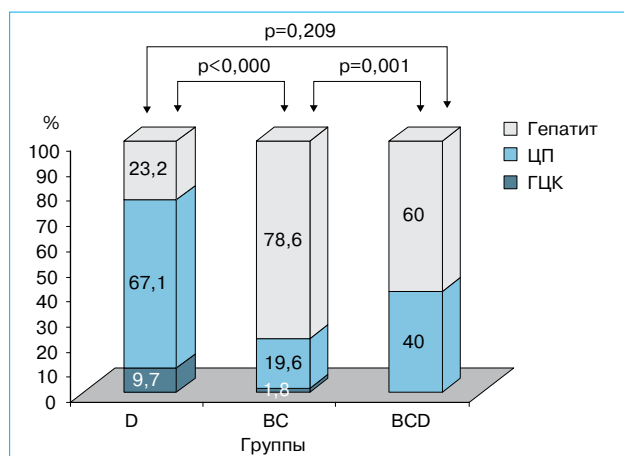


Рис. 2. Стадия печеночного процесса

анализа, единственным достоверным предиктором ГЦК оказалось повышение уровня α -фетопротеина (табл. 4).

Развитие ГЦК в группе BC отмечено у 1 мужчины 43 лет, длительность заболевания на момент диагностирования составила 26,5 года. По данным многофакторного анализа ни один из предикторов не достиг уровня статистической достоверности, гипоальбуминемия имела тенденцию к различию (см. табл. 4).

В группе BCD ГЦК не выявлена.

Пятилетний риск развития ГЦК у больных из групп D, BC и BCD составил 3,8, 3,5 и 0% соответственно (рис. 4).

Выживаемость

За период наблюдения в группе D умерли 14 (17,1%) больных (средний возраст 46,7 года, мужчин 64,3%). Причинами смерти были печеночная недостаточность с развитием комы (6; 42,9%), развитие ГЦК (6; 42,9%), 1 пациентка скончалась от желудочно-кишечного кровотечения, еще 1 — после ортотопической трансплантации печени. По данным многофакторного регрессионного анализа, значимыми предикторами печеночно-связанной смертности оказались гипербилирубин- и гипоальбуминемия (табл. 5).

В группе BC за период наблюдения вследствие развившейся ГЦК умер 1 больной — мужчина 43 лет. Ни один из предикторов, по данным многофакторного анализа, не достиг статистически достоверной значимости, гипоальбуминемия демонстрировала тенденцию к различию (см. табл. 5).

Среди скончавшихся в группе BCD были 4 (20%) пациента (средний возраст 35 лет, все мужчины). Причинами смерти стали: печеночная недостаточность — у 3 (75%) больных и пневмония

Таблица 3

Предикторы декомпенсации

Группа	Предикторы	β	Sig.	Exp (B) (95% ДИ)
D	Альбумин	−0,418	0,020	0,658(0,463–0,935)
	IgG	0,001	0,079	1,001 (1,000–1,003)
BC	Альбумин	−0,429	0,063	0,651 (0,414–1,023)
BCD	Протромбиновый индекс	−0,323	0,073	0,724 (0,508–1,031)
	IgG	0,002	0,141	1,002 (0,999–1,004)

Примечание. Полужирным шрифтом выделено статистически значимое различие, курсивом — тенденция к различию.

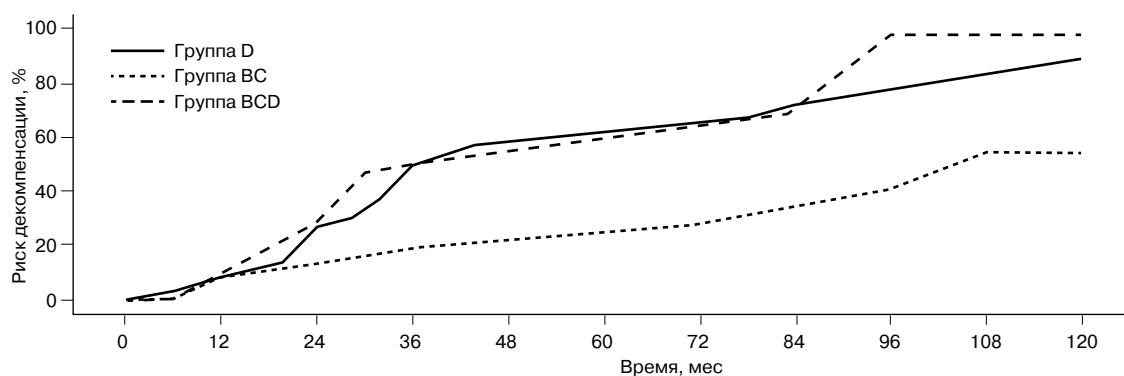


Рис. 3. Риск декомпенсации в зависимости от формы вирусного микст-гепатита

Таблица 4

Предикторы развития ГЦК

Группа	Предикторы	β	Sig.	Exp (B) (95% ДИ)
D	α -фетопротеин	0,030	0,042	1,031 (1,001–1,061)
BC	Альбумин	–0,220	0,108	0,802 (0,613–1,050)

Примечание. То же, что в табл. 3.

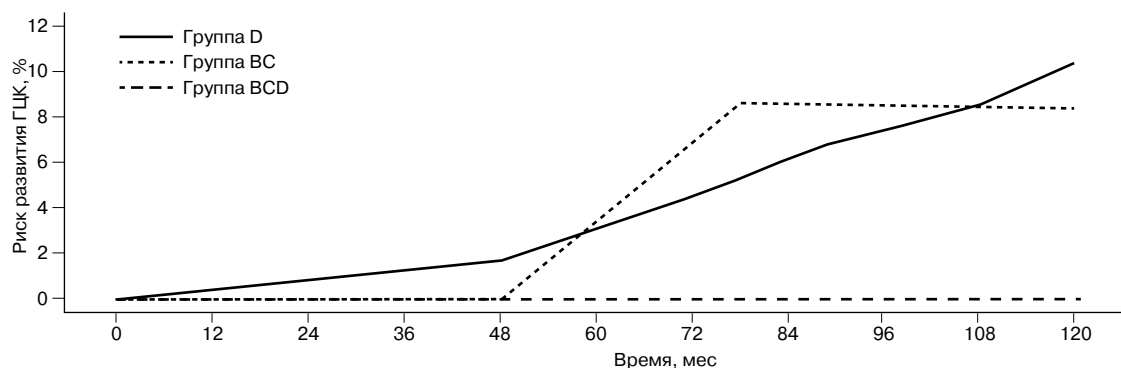


Рис. 4. Риск развития ГЦК в зависимости от формы вирусного микст-гепатита

— у 1 (25%) больного. Достоверным предиктором печеночно-связанной смертности была тромбоцитопения; гипербилирубинемия и СРБ имели тенденцию к различию (см. табл. 5).

Пятилетняя выживаемость у больных из групп D, BC и BCD составила 90, 97 и 82% соответственно (рис. 5).

Обсуждение результатов исследования

Хронический вирусный микст-гепатит остается серьезной проблемой для здравоохранения. Из более чем 350 млн больных гепатитом В в мире у 7–15 и 5% имеются маркёры HCV- и HDV-инфекции соответственно [4, 11]. Из 495 HBsAg (+) пациентов, наблюдавшихся в нашей клинике в период с 2002 по 2011 г., маркёры HDV-, HCV-инфекции и одновременно всех трех вирусов выявлялись соответственно у 16,6, 11,3 и 4%. Эти

данные сопоставимы с более ранними исследованиями. Так, у 327 HBsAg (+) больных, наблюдавшихся в клинике с 1994 по 2007 г., маркёры HDV-инфекции и всех трех вирусов одновременно обнаруживались соответственно у 19,5 и 4,3% пациентов [2].

Возраст больных в группах D и BC в нашем исследовании был сравним, однако пациенты из группы BCD были статистически достоверно моложе ($p=0,039$). Изучение эпидемиологического анамнеза позволило установить факторы риска инфицирования у 146 (92,4%) больных. Наиболее частыми путями инфицирования оказались оперативные вмешательства (59,5%), внутривенная наркомания (19,6%), переливание крови (18,4%) и наличие вирусного гепатита у члена семьи (17,7%). Преобладание внутривенной наркомании выявлено в группе BCD (55%), в группе BC это было вторым наиболее распространенным фактором риска (18,3%). Важность наркомании как

Таблица 5

Предикторы печеночно-связанной смертности

Группа	Предикторы	β	Sig.	Exp (B) (95% ДИ)
D	Билирубин	0,042	0,006	1,043 (1,012–1,075)
	Альбумин	–0,160	0,048	0,852 (0,728–0,999)
BC	Альбумин	–0,220	0,108	0,802 (0,613–1,050)
BCD	Тромбоциты	–0,043	0,032	0,958 (0,921–0,996)
	Билирубин	0,205	0,102	1,227 (0,960–1,568)
	СРБ	–1,946	0,121	0,143 (0,012–1,667)

Примечание. То же, что в табл. 3.

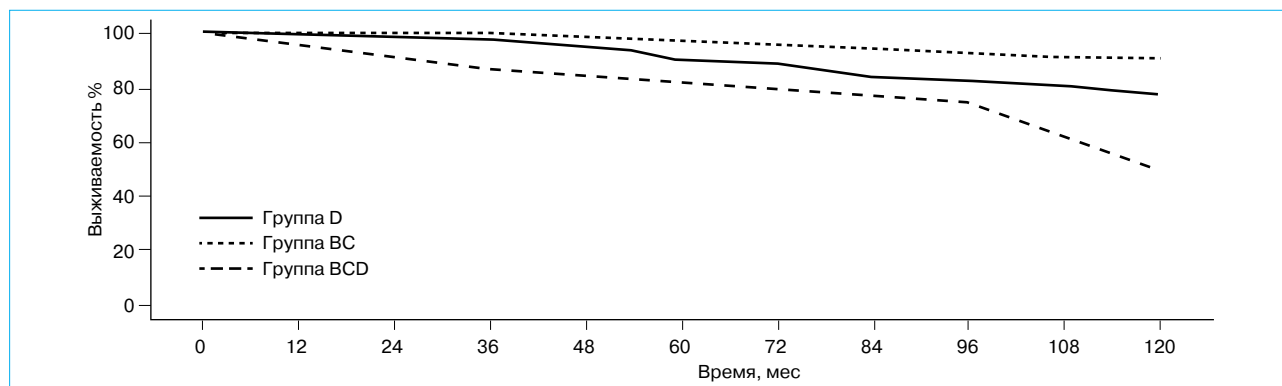


Рис. 5. Выживаемость в зависимости от формы вирусного микст-гепатита

значимого фактора риска у молодых больных вирусным микст-гепатитом отмечается и в других исследованиях [2–5].

У пациентов из групп D и BCD по сравнению с группой BC имела более высокая активность печеночного процесса. Наличие маркёров HDV-инфекции ассоциировалось с более выраженным фиброзом (стадия ЦП выявлена у 67 и 40% больных в группах D и BCD соответственно) по сравнению с обследуемыми из группы BC ($p < 0,05$). Обращает внимание следующее: несмотря на более молодой возраст у 40% больных в группе BCD отмечался цирроз печени, что может отражать высокую активность печеночного процесса. Последнее (вместе со значительным преобладанием мужчин в группе, молодым возрастом больных и внутривенной наркоманией в качестве основного фактора инфицирования) может рассматриваться как черта, свойственная для HBV-, HCV-, HDV-микст гепатита.

Имеющиеся на сегодняшний день данные о сравнительном прогнозе различных форм вирусного микст-гепатита противоречивы. В тайваньской популяции риск развития ЦП, декомпенсации и печеночно-связанная смертность среди больных с HBV-, HCV-микст-гепатитом были значительно выше, чем у больных с HDV-инфекцией [9]. В исследовании итальянских авторов получены противоположные результаты — цирроз диагностирован у 29 и 43% пациентов с HBV-, HCV-микст-гепатитом и гепатитом дельта соответственно [7].

Некоторые авторы склонны объяснять эти отличия региональными особенностями и преобладающим на данной территории генотипом HDV [10]. Действительно, согласно некоторым сообщениям [13], 1-й генотип HDV, наиболее распространенный в Европе и европейской части России, ассоциируется с более тяжелым течением и прогнозом HDV-инфекции, чем 2-й генотип, доминирующий в Юго-Восточной Азии. Результаты нашего исследования сравнимы с европейскими данными — частота ЦП, риска развития декомпенсации, формирования ГЦК и печеночно-связанная смертность были выше у больных с HDV-инфекцией, чем у пациентов с HBV-, HCV-микст-гепатитом.

Наши наблюдения подтверждают значение декомпенсации в качестве основной причины печеночно-связанной смертности и события, определяющего прогноз у больных хроническим вирусным микст-гепатитом, что соответствует данным аналогичных европейских исследований [6, 8, 12]. Из 74 больных ЦП за период наблюдения в нашей клинике развитие декомпенсации было отмечено у 47, ГЦК — у 9. Многие авторы склонны объяснять этот факт тем, что больные вирусным микст-гепатитом часто умирают от прогрессирующей печеночной недостаточности и других осложнений цирроза, не доживая до ГЦК [1]. Показательным в этом плане является отсутствие случаев ГЦК в нашем исследовании у больных в группе BCD, несмотря на наиболее высокий риск декомпенсации и печеночно-связанной смертно-

сти. По-видимому, это связано с более молодым возрастом пациентов и значительной активностью печеночного процесса, в короткие сроки приводящего к декомпенсации и смерти, до развития ГЦК.

За период наблюдения умерли 19 (12%) больных, из них вследствие причин, не связанных с заболеванием печени, скончался 1 пациент. Пятилетняя выживаемость в группах D, BC и BCD составила 90, 97 и 82% соответственно, что сопоставимо с европейскими данными [6].

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. — М.: Гэотар-медиа, 2010. — 296 с.
1. *Abdurakhmanov D.T.* Chronic hepatitis B and D. — М.: Geotar-media, 2010. — 296 p.
2. Абдурахманов Д.Т., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н. и др. Хронический гепатит D: клиническая характеристика, течение и прогноз // Клини. гепатол. — 2010. — № 1. — С. 47–50.
2. *Abdurakhmanov D.T., Krel P.Ye., Lopatkina T.N.* et al. Chronic hepatitis D: clinical presentation, course and prognosis // *Klin. gepatol.* — 2010. — N 1. — P. 47–50.
3. Сюткин В.Е. Клиническая характеристика хронических диффузных заболеваний печени, обусловленных сочетанной инфекцией вирусами гепатита В, С и/или дельта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
3. *Syutkin V.Ye.* Clinical features of chronic diffuse liver diseases caused by combined hepatitis viruses B, C and-or delta infection Author's abstract. MD degree thesis. — М., 1999.
4. *Chu C.J., Lee S.D.* Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: Epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — 23 (4). — P. 512–20.
5. *Crockett S.D., Keeffe E.B.* Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* — 2005. — Sep. — P. 4–13.
6. *Fattovich G., Giustina G., Christensen E.* et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B // *Gut.* — 2000. — Vol. 46. — P. 420–426.
7. *Gaeta G.B., Stornaiuolo G., Precone D.F.* et al. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study // *J. Hepatol.* — 2003. — Vol. 39. — P. 1036–1041.
8. *Gheorghe L., Iacob S., Simionov I.* et al. Natural history of compensated viral B and D cirrhosis // *Rom. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 14 (4). — P. 329–335.
9. *Liaw Y.F., Chen Y.C., Sheen I.S.* et al. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 126. — P. 1024–1029.
10. *Peters M.G.* Special populations with hepatitis B virus infection // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 49 (suppl. 5). — P. 146–155.
11. *Rizzetto M.* Hepatitis D: thirty years after // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol. 50 (5). — P. 1043–1050.
12. *Romeo R., del Ninho E., Rumi M.* et al. A 28-year study of the course of HDV infection: a risk factor for cirrhosis and HCC // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 136. — P. 1629–1638.
13. *Su C.W., Huang Y.H., Huo T.I.* et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130 (6). — P. 1625–1635.

Выводы

Таким образом, хронический вирусный микст-гепатит представляет собой преимущественно тяжелое, быстро прогрессирующее заболевание с высоким риском развития цирроза печени и его осложнений. Декомпенсация с развитием печеночной недостаточности в большинстве случаев определяет прогноз и является основной причиной печеночно-связанной смертности.